

## 主 論 文 要 旨

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	高 橋 千 紘
<b>主 論 文 題 名</b> Association of erythrocyte methotrexate-polyglutamate levels with the efficacy and hepatotoxicity of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis: a 76 –week prospective study (関節リウマチ患者において赤血球中メトトレキサートポリグルタメート濃度はメトトレキサートの効果や肝機能障害と関連する: 76週での前向き試験)				
<b>( 内 容 の 要 旨 )</b> <p>関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis: RA) は全身性の慢性破壊性関節炎をきたす自己免疫疾患である。メトトレキサート (Methotrexate: MTX) は本疾患に対して優れた有効性を発揮し、治療の中心薬剤である。しかし、一部の患者で効果不十分や副作用を認めることが現在の課題である。MTXは内服後急速に消化管より吸収され、細胞内に移行するため、血中濃度測定は意義が低い。しかし、細胞内でグルタミン酸が1-5個付加されメトトレキサートポリグルタメート (Methotrexate polyglutamate: MTXPG) として細胞内に一定期間存在することから、細胞内MTXPG濃度測定が体内のMTX濃度を反映すると考えられ、臨床的有用性が注目されている。本研究はMTXPGの細胞内濃度と臨床効果、副作用との関連性を明らかにすることを目的とする。</p> <p>MTX及び生物学的製剤未使用のRA患者79例を対象とし、MTX投与開始時、4週、8週、12週、24週、36週、52週、76週後の赤血球中MTXPG濃度を測定し、臨床指標や副作用との関連を検討した。MTXは週8mgで開始し、寛解達成または副作用がない限り4週ごとに4mgずつ漸増し、日本での最大承認投与量の週16mgまで増量すると規定した。MTXPG濃度は末梢血から赤血球を分離後、液体クロマトグラフィー、質量分析計で各濃度を測定した。</p> <p>各MTXPG濃度は内服開始後から上昇し、12週時に総MTXPG濃度は90nmol/Lで定常状態に達した。MTX投与後、MTXPG濃度上昇と平行して、疾患活動性 (DAS28) は有意に減少し、8週、12週、24週、36週のMTXPG濃度が<math>\Delta</math>DAS28と相関した。24週時における<math>\Delta</math>DAS28 1.2以上の達成を予測する12週時の総MTXPG濃度は、Receiver Operating Characteristic analysis (ROC解析) により83.3nmol/Lと算出された。有害事象は、全経過中27人に46事例の副作用報告を認めた。このうち肝機能障害は20例 (25.3%) で認められた。総MTXPG濃度最大値は肝機能正常群で105.6nmol/L、50&lt;アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) もしくはアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) &lt;100IU/L群で119.5nmol/L、AST/ALT&gt;100IU/L群で146.5nmol/Lであり、総MTXPG濃度と肝機能障害重症度が有意に相関していた (<math>p=0.009</math>)。ROC解析よりAST/ALT&gt; 50IU/Lとなるリスクは、総MTXPG濃度105.4nmol/L以上と算出された。さらに、重回帰分析では、MTXPG濃度に最も影響する患者因子として、治療開始前の体型 (Body mass index :BMI) が抽出された。治療開始前のBMIをやせ群&lt;18.5 kg/m<sup>2</sup>、正常群18.5-24.9 kg/m<sup>2</sup>、肥満群&gt;25.0 kg/m<sup>2</sup>に分けると、12週時の総MTXPG濃度はやせ群151.6nmol/L、正常群92.1nmol/L、肥満群 65.6nmol/L (<math>p=0.001</math>) となり、やせ型の患者では、通常MTX量の内服でMTXPG濃度が上昇する可能性が示された。</p> <p>本研究から日本人RA患者における赤血球中MTXPG濃度と、RAの疾患活動性や肝機能障害出現と関連することが示され、有効性と安全性のバランスを保つ最適な赤血球中MTXPG濃度が明らかとなった。以上から、今後総MTXPG濃度はMTX治療のモニタリングとして有用であると結論した。</p>				